

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

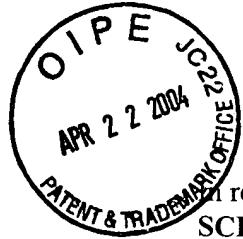
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of
SCHOENAFINGER, et al.

Examiner: Not Yet Known
Group Art Unit.: Not Yet Known

Application No.: **10/617,498**

Filed: **July 11, 2003**

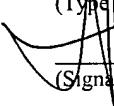
Title: **HETEROCYCLICALLY
SUBSTITUTED BENZOYLUREAS,
PROCESS FOR THEIR
PREPARATION AND THEIR USE AS
PHARMACEUTICALS**

CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a)

I hereby certify that this paper (along with any referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Date of Deposit April 20, 2004

Jonas Pierre, Sr.
(Type or print name of person mailing paper)


(Signature of person mailing paper)

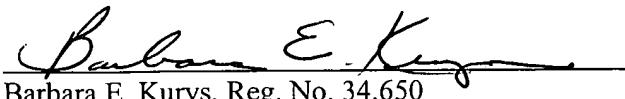
Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

**SUBMISSION AND REQUEST FOR ENTRY
OF PRIORITY PAPERS 37 C.F.R. § 1.55(a)**

Applicants submit herewith certified copies of German application(s), DE 102 31 627.9 filed on July 12, 2002, DE 103 06 503.2 filed on February 17, 2003, DE 103 20 326.5 filed on May 6, 2003, for which priority is claimed in the above-identified application.

This submission and request for entry is being made to satisfy the requirements under 35 U.S.C. § 119. Please note that no fees are associated with the entry of the priority documents since they are being timely submitted prior to the date the issue fee is due.

Respectfully submitted,


Barbara E. Kurys, Reg. No. 34,650
Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.
Patent Department
Route #202-206 / P.O. Box 6800
Bridgewater, New Jersey 08807-0800
Telephone (908) 231-2965
Telefax (908) 231-2626

Aventis Docket No. DEAV2002/0050 US NP

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 06 503.2

Anmeldetag: 17. Februar 2003

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Substituierte Benzoylureidophenyl-piperidin-
und-pyrrolidin-carbonsäurederivate, Verfahren
zu deren Herstellung und deren Verwendung

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

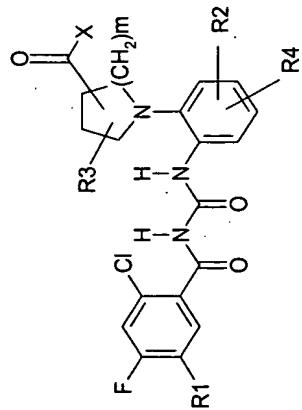
A handwritten signature in black ink, appearing to read "Faust".

Faust

Aventis Pharma Deutschland GmbH
DE-AV/2003/0013 Dr.RU
Beschreibung

DE-AV/2003/0013 Dr.RU

- 5 Substituierte Benzoylureidophenyl-piperidin- und -pyrrolidin-carbonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung
- Die Erfindung betrifft substituierte Benzoylureidophenyl-piperidin- und -pyrrolidin-carbonsäurederivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.
- Es sind bereits heterozyklisch substituierte Benzoylhamstoffe mit pestizider Wirkung im Stand der Technik beschrieben (EP 0 242 322).
- 15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Mellitus möglich ist. Die Verbindungen sollten dazu insbesonders eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten.
- 15 R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-COOH, (C₀-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl;
- 5 R3 OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkinylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- 10 X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl); m 0, 1, 2;
- 15 R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-COOH, (C₀-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl;
- 20 R3 OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkinylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- 25 X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl); m 1, 2;
- 30 R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-COOH, (C₀-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl;



worin bedeuten

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

- R1 H, F;
- 5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-COOH, (C₆-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂(C₁-C₆)-Alkyl;
- 10 R3 OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkinylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl);
- 15 m 1, 2;
- 20 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:
- R1 H, F;
- 25 R2 H, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, COC(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, SO₂(C₁-C₆)-Alkyl;
- R4 H;
- 30 R3 H, Phenyl;
- 5 Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.
- 10 Die Alkyreste in den Substituenten R1, R2, R3 und R4, können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.
- 15 Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.
- 20 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfundungsgemäßigen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethyldiamin.
- 25 Satze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-

Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfundungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Stäger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfundungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfundungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfundungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoff verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg

- (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intraveneöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzellösungsformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzellösung formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.
- Erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intraveneöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polivinylacetatphthalat,

Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester,

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tablettchen können durch tabletieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tablettchen können durch Formen der pulvelförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

- 5 Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tablettchen können durch tabletieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tablettchen können durch Formen der pulvelförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.
- 10 Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.
- 15 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.
- 20 Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.
- 25 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich

die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injzierbare erfundungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

- 5 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.
- 10 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.
- 15 Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.
- 20 Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur

synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind im USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, GLP-1-Agonisten, Glukagon-Antagonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antiplättchämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmitteleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumpotassium-Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Imipitapide, BMS-201038, R-10377, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Cl-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibendiamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/141097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-5 methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Migitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibendiamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[4-amino-quinazolin-2-ylamino]-methyl}-cyclohexylmethyl]-amid Hydrochlorid (CGP 71683A), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Antagonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-

- ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Mö~~sen~~ocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-yl]carbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl]-essigsäure Trifluoresigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyl-oxy-1-(2-diisopropylamino-ethyl)carbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR-β-Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Frühbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

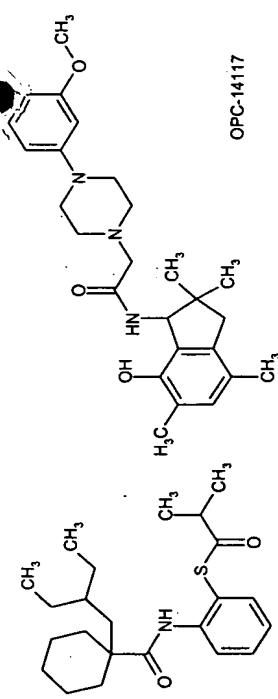
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.
Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax®

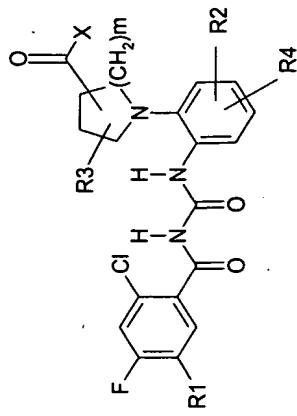
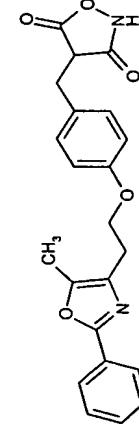
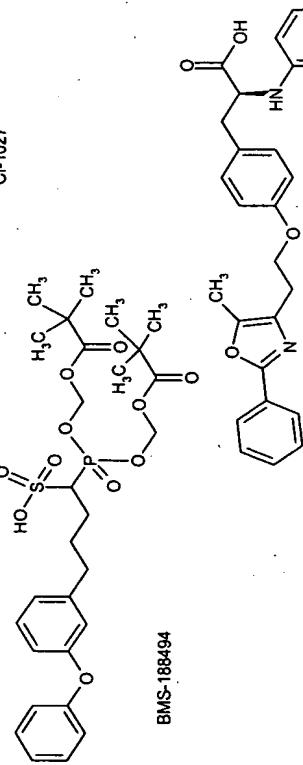
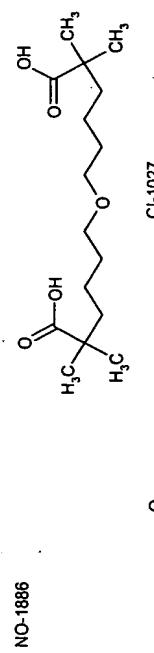
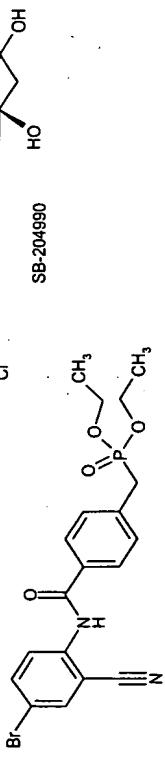
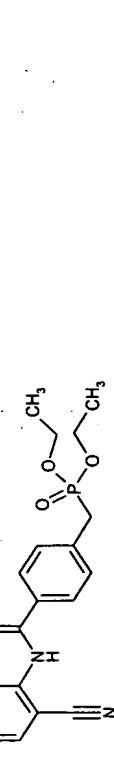
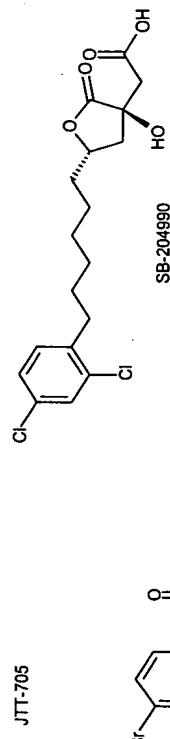
- (Zunft H J. et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.
- Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfundungsgemäßigen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und Wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

- 5 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfundungsgemäßigen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und Wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 20
- 25
- 30

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.



OPC-14117



Bsp.	R1	R2	R3	R4	$\text{-}(\text{C}=\text{O})\text{X}$	m	Fp.
1c	F	5-F	H	H	3-COOH	2	216,0
2c	F	5-F	H	H	4-COOH	2	221,7
3	F	5-F	H	H	3-COOH	2	184,2
4	H	5-F	H	H	3-COOH	2	205,6
5	H	5-F	H	H	3-COOH	2	205,0
6	H	5-F	H	H	4-COOH	2	230,7
7	F	5-SO ₂ Me	H	H	3-COOH	2	Harz
8	H	5-SO ₂ Me	H	H	3-COOH	2	Harz
9	F	5-CF ₃	H	H	3-COOH	2	Harz
10	H	5-CF ₃	H	H	3-COOH	2	Harz
11	H	4-Me	H	H	3-COOH	2	188,4
12	F	4-Me	H	H	3-COOH	2	184,9
13	F	5-Me	H	H	3-COOH	2	219,4
14	H	5-Me	H	H	3-COOH	2	228,3
15	F	5-Cl	H	H	4-COOMe	2	206,6
16	H	5-Cl	H	H	4-COOMe	2	211,2
17	F	5-Cl	H	H	3-COOH	2	203,6
18	H	5-Cl	H	H	3-COOH	2	215,8
19	F	5-COOMe	H	H	3-COOH	2	227,3
20	H	5-COOMe	H	H	3-COOH	2	219,4

21	F	5-F	H	H	3-COOEt	2	Oi
22	H	5-F	H	H	3-COOEt	2	145,2
23	F	5-F	H	H	3-CONEt ₂	2	Oi
24	H	5-F	H	H	3-CONEt ₂	2	178,2
25	F	5-F	H	H	4-COOME	2	207,0
26	H	5-F	H	H	4-COOME	2	187,2
27	F	5-COOMe	H	H	4-COOME	2	221,1
28	H	5-COOMe	H	H	4-COOME	2	205,3
29	H	5-CF ₃	H	H	4-COOH	2	219,9
30	F	5-SO ₂ Me	H	H	4-COOME	2	231,5
31	H	5-SO ₂ Me	H	H	4-COOME	2	228,2
32	H	5-CF ₃	H	H	4-COOH	2	206,3
33	F	5-CF ₃	H	H	4-COOME	2	Harz
34	F	H	H	H	3-COOH	1	Harz
35	H	5-CF ₃	H	H	4-COOME	2	Harz
36	F	5-COOH	H	H	3-COOH	2	198,4
37	F	5-F	4-Phenyl	H	4-COOH	2	241,6
38	F	4-COOH	H	H	4-COOME	2	238,6
39	F	4-F	H	H	4-COONa	2	160,9
40	F	H	H	H	4-COOH	2	221,6
41	F	5-Cl	H	H	4-COOH	2	Harz
42	H	H	H	H	4-COOH	2	227,4
43	F	5-F	H	H	4-COOH COOH(Trissalz)	2	180,6
44	F	5-CF ₃	H	H	3-COOEt	2	184,6
45	F	5-F	4-Phenyl	H	4-COOME	2	218,2
46	F	5-F	4-Phenyl	H	4-CONH ₂	2	236,4

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

- 5 Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GPa) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.
- Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Sheehan S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β-Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM MgCl₂·6H₂O) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 µg Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 µM mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 µl dieser Lösung wurden 10 µl 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/ml Glykogen, sowie 10 µl einer Lösung von humamer Glykogenphosphorylase a (10 µg Protein/ml) und 20 µl Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 µl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Druckes et al. (Druckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1:230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 µl einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Askorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 µl der Enzymmischung gegeben. Nach 60

Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben.
 Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 µM der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

10

Bsp.	IC-50 (µM)
1c	0,3
2c	0,01
3	0,01
4	0,02
5	1,0
6	0,04
7	0,3
8	1,1
9	0,03
10	0,09
11	0,06
12	0,04
13	0,02
14	0,04
17	0,01
18	0,02
19	0,01
20	0,03
21	1,0
23	3,2
25	0,3

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind.

5

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

Experimenteller Teil:

- Beispiel 1:**
- a) **1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-3-carbonsäureamid**
- Die Mischung bestehend aus 1,62 g 2,5-Difluor-nitrobenzol, 1,9 g Piperidin-4-carbonsäure und 10 ml NMP wurde 2 Stunden auf 80°C unter Umrühren erhitzt.
- 5 Nach dem Erkältenlassen wurden 30 ml Wasser zugefügt und die Mischung mit 2N-Salzsäure schwach sauer gestellt und bei RT verhürt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
- b) **1-(2-Amino-4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure-hydrochlorid**
- Die Lösung von 804 mg 1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure in 40 ml Essigester wurde mit 3,8 g Zinn-2-Chlorid versetzt und 2 Stunden bei RT gerührt. Dann wurden 50 ml Wasser zugesetzt und die Mischung über eine Klärschicht filtriert. Die Essigesterphase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert, wobei ein halbfester Rückstand verblieb, der direkt der weiteren Umsetzung unterworfen wurde.
- c) **1-[2-(3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido)-4-fluor-phenyl]-piperidin-3-carbonsäure**
- 10 In die Lösung von 53 mg 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäurehydrochlorid in 3 ml Acetonitril wurde unter Umrühren die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoylisocyanat in Acetonitril getropft. Die Mischung wurde 6 bei RT gerührt und der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum bei RT getrocknet.
- Ausbeute: 2,8 g Fp.: 142,5°C Ausbeute: 3,4 g Fp.: 143,7°C
- 15 In die Lösung von 2,67 g 1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-3-carbonsäureamid in 100 ml THF wurde mit 260 mg Pd/C versetzt. Diese Mischung wurde unter Normaldruck in der Schüttelleite hydriert, bis die theoretische Wasserstoffaufnahme erfolgt ist. Dann wird die Mischung mit in Essigester gelöstem Chlornasserstoff angesäuert, der Feststoff abgesaugt und mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Tert. Butylmethylether verrieben und der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
- 20 Ausbeute: 2,45 g Fp. 159,2°C Ausbeute: 395 mg Fp.: Rohprodukt
- 25 c) **1-(2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-fluor-phenyl)-piperidin-3-carbonamide**
- In die Lösung von 109 mg 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-piperidin-3-carbonsäureamidhydrochlorid in 5 ml Acetonitril wurde unter Umrühren die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoylisocyanat in Acetonitril getropft. Die Mischung wurde 6 bei RT gerührt und der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum bei RT getrocknet.
- Ausbeute: 150 mg Fp.: 216,0°C
- Beispiel 2:**
- a) **1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure**
- Die Mischung bestehend aus 1,62 g 2,5-Difluor-nitrobenzol, 1,9 g Piperidin-4-carbonsäure und 10 ml NMP wurde 2 Stunden auf 80°C unter Umrühren erhitzt.
- 5 Nach dem Erkältenlassen wurden 30 ml Wasser zugefügt und die Mischung mit 2N-Salzsäure schwach sauer gestellt und bei RT verhürt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
- b) **1-(2-Amino-4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure-hydrochlorid**
- Die Lösung von 804 mg 1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure in 40 ml Essigester wurde mit 3,8 g Zinn-2-Chlorid versetzt und 2 Stunden bei RT gerührt. Dann wurden 50 ml Wasser zugesetzt und die Mischung über eine Klärschicht filtriert. Die Essigesterphase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert, wobei ein halbfester Rückstand verblieb, der direkt der weiteren Umsetzung unterworfen wurde.
- c) **1-[2-(3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido)-4-fluor-phenyl]-piperidin-4-carbonsäure-Natriumsalz**
- Die 60°C warme Lösung von 100 mg 1-[2-(3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido)-4-fluor-phenyl]-piperidin-4-carbonsäure in 8 ml Isopropanol wird mit der äquimolaren Menge 2N Natriolaugé versetzt und nach Zugabe von 20 ml Wasser unter Umrühren langsam abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Isopropanol und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 85 mg Fp. 160°C (Zers.)

Beispiel 41:

c) 1-[2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-chlor-phenyl]-piperidin-4-carbonsäure

Die Mischung bestehend aus 90 mg 1-[2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-chlor-phenyl]-piperidin-4-carbonsäuremethylester (Bsp. 15), 9,6 mg Lithiumhydroxid, 3 ml Wasser, 3 ml Methanol und 3 ml THF wird 36 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die flüchtigen Anteile werden im Vakuum bei RT abgezogen und der Rest mit 2N Salzsäure auf pH = 4 gestellt. Der sich dabei bildende Niederschlag wird abgesaugt und säulenchromatografisch gereinigt (Kieselgel, LM: Methylenglykoldimethylether: Methanol = 9:1).

Ausbeute: 30 mg Fp.: Harz

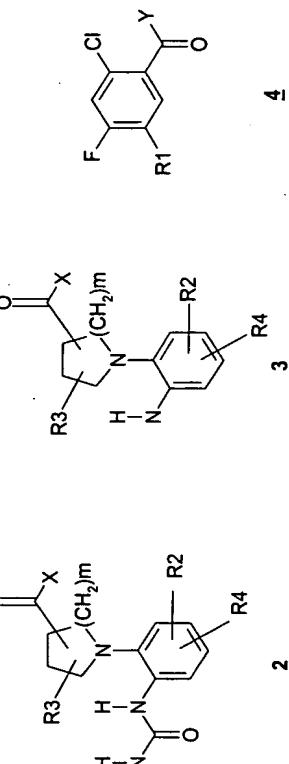
15

Die Verbindungen der Formel 1 können hergestellt werden, dadurch dass Harnstoffe der Formel 2 oder Anilinderivate der Formel 3 mit Aroyl-isocyanaten, mit reaktiven Säurechloriden oder mit Anhydriden, der Formel 4,

20

R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂,

CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-COOH, (C₆-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂(C₁-C₆)-Alkyl;



15 R3 OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alketyl,
O-(C₂-C₆)-Alkinyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkinyleste ein
oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

20 X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

25 m 0, 1, 2;

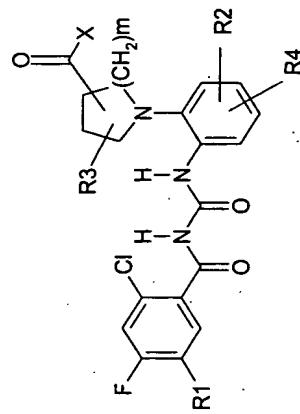
womit R1 bis R4 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt werden.

25

Patenansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

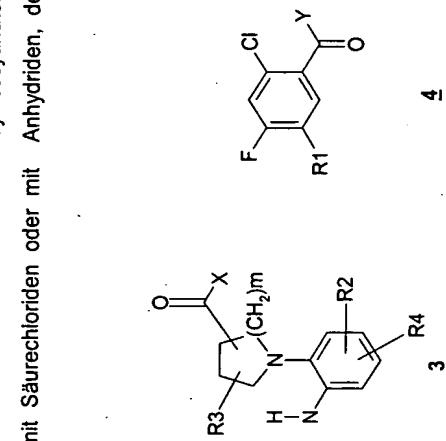
worin bedeuten

10

R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂,

CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-COOH, (C₆-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂(C₁-C₆)-Alkyl;

15



20 R3 OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alketyl,
O-(C₂-C₆)-Alkinyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkinyleste ein
oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

25 X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-COOH, ((C₆-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl);

5 4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R3 OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkinylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

m 1, 2;

15 5 1, 2;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

20 5 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

20 5 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R1 H, F;

R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-COOH, (C₆-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl;

25 5 6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber,

30 5 1, 2;

m 1, 2;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30 5 1, 2;

m 1, 2;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30 5 1, 2;

m 1, 2;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

15 8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

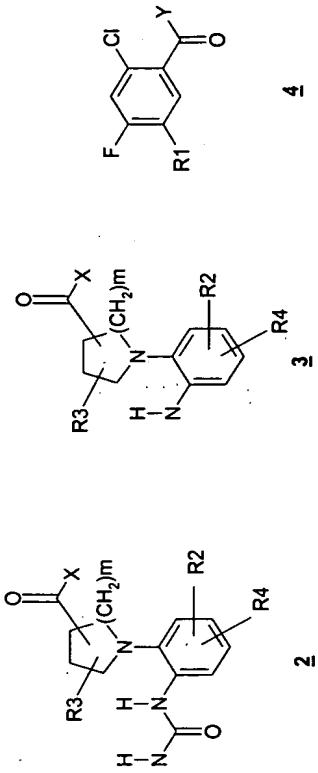
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet dass Harnstoffe der Formel 2 oder Anilinderivate der Formel 3 mit Aryl-isocyanaten, mit reaktiven Säurederivaten, mit Säurechloriden oder mit Anhydriden, der Formel 4;



worin R1 bis R4 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben umgesetzt werden.

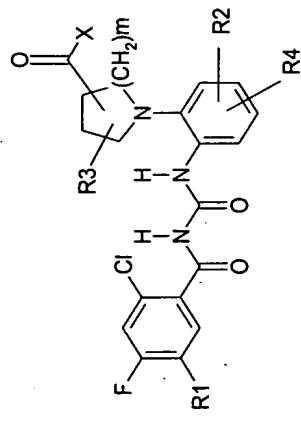
10 14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

Zusammenfassung

Substituierte Benzoylureidophenyl-piperidin- und -pyrrolidin-carbonsäurederivate,

5 Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I.



10

worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Medikamenten zur Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2.